黑沙蒿对动物免疫和抗氧化功能的影响及其机制[1]

邢媛媛　史彬林*　金　晓　闫素梅

（内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018）

摘　要：黑沙蒿中含有多糖、有机酸、甙类和黄酮类化合物等多种活性成分，在免疫调节、抗氧化和促生长等方面均有一定作用。近年来，关于黑沙蒿，尤其是黑沙蒿提取物作为饲料添加剂促进动物健康与生长的报道日趋增多。本文主要阐述了黑沙蒿对动物免疫和抗氧化功能的影响及其相关机制的研究进展，为进一步研究黑沙蒿对动物免疫和抗氧化功能的调控机理提供参考。

关键词：免疫；抗氧化；黑沙蒿；黑沙蒿提取物

中图分类号：S816.7　　文献标识码：A　　文章编号：1006-267X(2018)00-0000-00

黑沙蒿，又名油蒿、籽蒿、鄂尔多斯蒿和哈拉–沙巴嘎（蒙语），广泛分布于我国内蒙古和陕西等西北地区，种植面积高达 37 万多亩[1]，是一种常见的具有良好防风固沙作用的菊科蒿属植物。黑沙蒿在医药领域的应用有着悠久的历史，其具有消炎散肿、宽胸利气和止血的作用[2]，此外在农业方面还具有杀虫等功效[3]。黑沙蒿因富含粗蛋白质、脂肪、维生素和微量元素等营养成分在畜牧养殖业也占据着一席之地。研究表明，黑沙蒿的生物活性成分主要包含多糖类、黄酮类、挥发油类和三萜类等[4]，因此可以增强动物免疫力，提高抗氧化功能，从而促进动物生长[5-9]。本文主要阐述了黑沙蒿，尤其是黑沙蒿提取物对动物免疫和抗氧化功能的影响及其相关机制的研究进展，为进一步研究黑沙蒿对动物免疫和抗氧化功能的调控机理提供参考。

1　黑沙蒿对动物机体免疫功能的影响及其机制

黑沙蒿的生物活性成分主要包含多糖、有机酸、甙类和黄酮类化合物等。研究表明，多糖类化合物能够有效调控机体免疫功能，有机酸类和甙类可以使巨噬细胞和网状内皮系统的吞噬功能增强[10]，黄酮类化合物对机体一氧化氮（NO）的生成有抑制作用[4]。起初，刘晓静[5]研究了饲粮中添加沙蒿籽粉对肉鸡免疫功能的影响，结果表明，沙蒿籽粉能够显著提高

收稿日期：2018–03–20

基金项目：杨胜先生门生社群项目

作者简介：邢媛媛（1991—），女，内蒙古丰镇人，博士研究生，研究方向为动物环境与营养。E-mail: xingyuanyuan2014@163.com

*通信作者：史彬林，教授，博士生导师，E-mail: shibinlin@yeah.net

血清中可溶性 CD4 抗原（sCD4）和免疫球蛋白 G（IgG）的含量。随后，研究者对黑沙蒿进行了深入地研究，用其水提物进行体内和体外试验，结果发现，适宜剂量的黑沙蒿水提物添加到饲粮中能够促进肉仔鸡免疫器官发育，同时显著增加血清中 IgG 和免疫球蛋白 M（IgM）的含量[6]，血清中新城疫抗体滴度、NO 和诱导型一氧化氮合酶（iNOS）含量以及组织中 *iNOS* 基因的相对表达量也有所提高，表明黑沙蒿水提物能够提高肉仔鸡的免疫性能[7]。同时研究发现，黑沙蒿水提物也可减少由细菌脂多糖（LPS）诱导的免疫应激引起的肉仔鸡血清中肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白介素–1β（IL-1β）、白介素–2（IL-2）、白介素–6（IL-6）、免疫球蛋白 A(IgA)、IgG 和 NO 含量以及 iNOS 活性升高，从而发挥抗炎免疫作用[8]。此外，以啮齿类动物为试验模型研究了黑沙蒿水提物对机体免疫功能的影响，结果发现，黑沙蒿水提物也可提高小白鼠血清中 IgM、IgG 和 IL-1β含量[9]。

近年来，沙蒿多糖因其对免疫细胞生长的促进作用及对机体免疫功能的调节作用得到越来越多的关注。研究者通过将分离纯化后的沙蒿籽多糖添加到伴刀豆球蛋白作用下的小鼠脾细胞培养液中来研究其对小鼠免疫细胞的影响，结果表明，适宜剂量的沙蒿籽多糖能促进伴刀豆球蛋白作用下小鼠脾细胞的增殖反应[11-12]。张静[13]在体外培养的自然杀伤（NK）细胞和外周血单个核细胞（PBMC）中添加沙蒿多糖，研究其对免疫细胞活性的影响，结果表明，PBMC 及 NK 细胞增殖率随着沙蒿多糖添加剂量的增加均呈现先增后减的趋势。以上研究表明沙蒿多糖能够调节体外培养的免疫细胞，增强其免疫能力，随后研究人员进一步探讨其在体内对动物免疫功能的影响，结果表明，动物饲粮中添加沙蒿多糖可促进机体免疫器官发育增强机体免疫力，并能提高动物生长性能，同时还对 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的生成和活化具有促进作用[14]，且提高了血清中 IgA 的含量[10]。

在动物实际养殖过程中，其生活环境中存在的多种病原体（细菌、病毒及内毒素等）和非病原体极易打破机体内环境稳态，当机体内环境稳态发生紊乱时，动物常常会表现出精神萎靡、食欲不振、易疲劳和生长发育减缓或停滞，进而引起更加严重的免疫应激[15]。核转录因子–kappa B（NF-κB）通路对于免疫调节极其重要，是调控免疫相关基因表达的重要信号通路，能够调节促炎症因子，例如白介素–1（IL-1）、IL-6 和 TNF-α等的产生与释放。NF-κB 能够通过多种细胞表面受体接受外界信号而被活化，其中最为广泛的 2 条活化途径分别为髓样分化因子 88（MyD88）依赖途径和 MyD88 非依赖途径。研究表明，青蒿素（黄花蒿提取物）能够有效阻止 LPS、IL-1、干扰素–γ（IFN-γ）和 TNF-α混合因子诱导的 NF-κB 抑制物的降解[16]及 NF-κB 的核转录[17]，从而抑制 NF-κB 的活性。以上结果提示，蒿属类植物抗炎免疫抑制作用的分子机制与抑制 NF-κB 活性密切相关。所以，针对 NF-κB 信号通路机制的

研究，对于揭示缓解由于 LPS 等介导的动物免疫应激的机理具有重要的学术价值。研究发现，连续给肉仔鸡腹腔注射 LPS 溶液使 NF-κB 信号通路被激活，从而导致通路下游的炎症相关基因，例如 *IL*-1β、*IL*-6、*TNF*-α和 *iNOS* 的 mRNA 水平显著上升，而饲粮中添加黑沙蒿水提物能够有效缓解由 LPS 导致的炎症相关基因表达的上调，提示 NF-κB 信号通路是黑沙蒿水提物调控机体免疫应答的通路之一[8]。此外，饲粮中添加黑沙蒿水提物可以提高肉仔鸡血清中 NO 和 iNOS 含量以及肝脏和肠道中 *iNOS* 基因的相对表达量[7]。由此可推断，黑沙蒿水提物通过激活 *iNOS* 基因的表达提高了 iNOS 含量，从而促进 NO 的生成。NO 作为一种重要的信使分子，在调节机体的免疫功能方面发挥着非常重要的作用，黑沙蒿水提物对肉仔鸡细胞因子的调节作用可能是通过 NO 途径的调节实现的。除 NF-κB 与 NO 信号通路之外，机体中与免疫相关的信号传导途径还有促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)和 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1–核因子 E2 相关因子 2–抗氧化反应元件(Keap1-Nrf2-ARE)信号通路等[18]，关于黑沙蒿对这些信号通路影响的具体机制仍需进一步研究。

2　黑沙蒿对动物机体抗氧化功能的影响及其机制

生物体在正常的生长代谢过程中会产生一些活性氧分子，若不能及时清除，机体积累的活性氧分子就会通过损伤生物大分子破坏细胞的结构和功能，还会损伤脂类、蛋白质及核酸等生物大分子，导致机体功能和代谢紊乱。刘晓静[5]将适宜剂量的沙蒿籽粉添加到肉仔鸡饲粮中，饲喂 21 d 后通过颈静脉采血来探究沙蒿籽粉对血清中抗氧化酶的影响，结果表明，沙蒿籽粉能够显著提高血清中过氧化氢酶（CAT）的活性。在啮齿类动物上也多有类似发现，小白鼠饲粮中添加黑沙蒿水提物后发现，血清和组织中的总超氧化物歧化酶（T-SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性和总抗氧化能力（T-AOC）均有增强，而血清和组织中的丙二醛（MDA）含量则降低[7]。在常规饲养条件下的肉仔鸡饲粮中添加适量的黑沙蒿水提物可提高血清和组织中抗氧化酶的活性，同时也促进了相关抗氧化酶基因的表达[5]。李昆[8]利用腹腔注射 LPS 建立了肉仔鸡免疫应激模型，在其饲粮中添加黑沙蒿水提物提高了血清中 CAT 和 GSH-Px 活性，降低了血清中 MDA 含量，同时促进了肉仔鸡组织中 *CAT*、超氧化物歧化酶（*SOD*）和 *GSH-Px* 的基因表达量，这表明黑沙蒿水提物可通过提高肉仔鸡抗氧化功能来缓解 LPS 造成的免疫应激。黑沙蒿含多种具有抗氧化功能的生物活性成分，例如多糖、黄酮类、有机酸和维生素 E 等，这些活性成分可能是黑沙蒿水提物抗氧化活性的基础，它们通过直接或间接的方式清除已产生的自由基，或是抑制机体自由基的过多生成，最终减少体内自由基的积累，促进机体的抗氧化功能。但是目前的研究未对黑沙蒿水提物成分进行鉴定，其具体成分及抗氧化机制仍需进一步研究。

以糖尿病大鼠作为试验动物，对其灌喂黑沙蒿多糖后发现，血清中胰岛素含量显著提高，而胰高血糖素含量则降低，并且黑沙蒿多糖对葡萄糖转化为肝糖元具有促进作用，同时对受损胰岛细胞的修复也具有促进作用[19]；心脏、肝脏和肾脏组织中 SOD 活性均有提高，而 MDA 含量降低[20]；血清和肝脏组织中 SOD 活性增强，同时羟基自由基（·OH）和 MDA 的含量显著降低[21]。以上研究表明，沙蒿多糖能够促进动物抗氧化能力的提高。李娟[14]从提出的沙蒿多糖中分离纯化得到多糖组分 ASP-Ⅰ，并进一步研究了其抗氧化能力，结果表明，沙蒿多糖可以清除机体产生的如二苯基苦基苯肼（DPPH）、·OH 和超氧阴离子自由基（O_2^-）等自由基，同时发现其对自由基的清除能力与甘露醇相当。这与李胜利[10]以绵羊为试验动物的研究结果类似，在绵羊饲粮中添加沙蒿多糖后发现，血清中 SOD 及 CAT 的活性显著增强，而 MDA 含量下降，T-AOC 提高。以上研究表明，黑沙蒿及其主要活性成分多糖具有明显的抗氧化作用，进入机体后，既可减少动物机体内活性氧分子的产生，又可提高动物体内主要抗氧化酶类的活性，提升清除氧自由基（ROS）的能力。近年来研究者对黑沙蒿多糖的抗氧化活性的研究主要集中在体外抗氧化活性以及多糖结构与抗氧化能力的关系的研究中，而动物试验尤其在动物生产中的应用研究较少，结果也不尽一致，还需要更加深入和广泛地研究。

免疫系统和抗氧化系统联系紧密，相互影响，当机体发生免疫应激时，体内抗氧化系统随之也会失衡从而发生氧化应激，而 NF-κB 信号通路恰好是连接这 2 个系统的重要枢纽[22]。LPS 在激活 NF-κB 信号通路的同时可以调控其下游靶基因导致机体产生并释放大量 ROS[23]。正常生理状态下，ROS 是细胞生理代谢过程中的产物，其含量是反映机体氧化状态最直接的标志物。过量的 ROS 是能够激活 NF-κB 通路的信号分子[24]，同时也通过激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路对外界刺激进行抵抗，抑制或减少细胞的氧化损伤，增强细胞的抗氧化能力[25-26]。研究表明，黑沙蒿水提物可增强抗氧化酶的活性，有效地清除 ROS，使 NF-κB 的激活受到抑制，从而减少了 IL-1β、IL-6 和 TNF-α等炎性细胞因子的表达，这可能是黑沙蒿水提物缓解氧化损伤的其中 1 种途径[8]。Nrf2-ARE 信号通路是保护细胞免受外源性刺激和氧化损伤的主要信号通路，它能够通过调控下游一系列Ⅱ相解毒酶活性和抗氧化基因，例如血红素氧合酶–1（*HO*-1）、还原型辅酶[NAD(P)H]醌氧化还原酶 1（*NQO*-1）、谷氨酸–半胱氨酸连接酶催化亚基(*GCLC*)、谷氨酸–半胱氨酸连接酶调节亚基（*GCLM*）、*SOD*、*CAT*、谷胱甘肽–S–转移酶（*GST*）基因 mRNA 的表达，来调控机体抗氧化功能[27]。此外，Nrf2-ARE 信号通路也可通过聚集炎症细胞、调控抗炎基因表达达到阻断炎症反应发生的效果，从而发挥抗炎作用[28]。李昆[8]研究表明，注射 LPS 显著降低了肉仔鸡组织中 *CAT*、*SOD*

和 *GSH-Px* 的基因表达量，这说明 LPS 刺激可抑制肉仔鸡机体内抗氧化酶的表达，从而降低肉仔鸡的抗氧化能力，而饲粮中添加黑沙蒿水提物不同程度地提高了肉仔鸡组织中 *CAT*、*SOD* 和 *GSH-Px* 的基因表达量以及血清中抗氧化酶的活性，但该效应在动物体内是否是通过调控 Nrf2-ARE 通路完成，还需要进一步证实。如前所述，NF-κB 和 Nrf2-ARE 信号通路可能同时参与黑沙蒿提取物对氧化损伤的调控，并共同在氧化还原的调节中发挥作用。那么黑沙蒿提取物对机体抗氧化的调节作用是通过 2 条通路分别单独完成的，还是存在某些协同或拮抗的机制，对此方面的研究鲜见报道。因此，黑沙蒿提取物对免疫与抗氧化的调控是否存在共同的通路或交汇点也是需要研究的一个重要方向。

3　小　结

在集约化、规模化畜禽生产中，畜禽在生长和生产过程中会经历各种刺激引起的应激，这些刺激会直接或间接改变机体免疫状态，诱发机体免疫应激。黑沙蒿中含有多种生物活性物质，免疫活性物质是其最重要的活性物质之一，能够提高机体免疫机能和抗氧化能力，使机体抵抗力增强，抗应激能力增强，从而使动物的生产性能得以改善。因此，在饲粮中添加黑沙或黑沙蒿提取物来调节动物机体的免疫应激和抗氧化能力，对缓解动物因应激导致的负面影响是一个可行的方案。但迄今为止，关于黑沙蒿及其提取物作为饲料添加剂在动物生产中的应用效果以及对免疫应激引起的损伤发挥治疗和防控作用的具体机制尚不清楚，还需要进一步深入研究。

参考文献：

[1]　赵阳.黑沙蒿的优良特性与开发利用[J].中国林业,2011(17):45.

[2]　江苏新医学院.中药大辞典:下册[M].上海:上海科学技术出版社,1997:3333.

[3]　刘翠茹.黑沙蒿提取物对粘虫的生物活性及有效成分的初步分离[D].硕士学位论文.兰州:甘肃农业大学,2007.

[4]　钟阳,冯雪松,刘雅茹.黑沙蒿的化学成分及其生物活性研究[J].化学与生物工程,2016,33(3):36–38.

[5]　刘晓静.沙蒿籽对肉鸡生长、免疫及肠道相关指标的影响[D].硕士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2011.

[6]　岳远西.黑沙蒿水提物对肉仔鸡生产性能和免疫功能的影响[D].硕士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2016.

[7]　佟满满.黑沙蒿水提物对肉仔鸡抗氧化和免疫功能及相关基因表达的影响[D].硕士学

位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2017.

[8] 李昆.黑沙蒿水提物对脂多糖刺激的肉仔鸡免疫功能和抗氧化功能的影响及其机理研究[D].博士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2017.

[9] 秦哲.黑沙蒿水提物对小白鼠生长性能、免疫及抗氧化功能的影响及其毒理学研究[D].硕士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2017.

[10] 李胜利.淬灭酶及沙蒿多糖对绵羊瘤胃微生态和营养代谢及免疫影响研究[D].博士学位论文.呼和浩特:内蒙古农业大学,2016.

[11] 孙璇.沙蒿籽水溶性多糖的分离纯化及其组分 ASP-A 的结构与活性研究[D].硕士学位论文.西安:西北大学,2008.

[12] 郝毓倩,孙璇,黄琳娟,等.沙蒿籽中两种水溶性胶多糖的分离纯化与免疫活性研究[J].食品科学,2009,30(7):11–14.

[13] 张静.沙蒿胶多糖对免疫细胞以及 HFA 小鼠生理及肠道菌群的影响[D].硕士学位论文.杨凌:西北农林科技大学,2015.

[14] 李娟.沙蒿籽内含物与其多糖提纯及 ASP-1 的结构和抗氧化性的研究[D].硕士学位论文.北京:北京林业大学,2016.

[15] JOHNSON R W.Inhibition of growth by pro-inflammatory cytokines:an integrated view[J].Journal of Animal Science,1997,75(5):1244–1255.

[16] ALDIERI E,ATRAGENE D,BERGANDI L,et al.Artemisinin inhibits inducible nitric oxide synthase and nuclear factor NF-κB activation[J].FEBS Letters,2003,552(2/3):141–144.

[17] LI W D,DONG Y J,TU Y Y,et al.*Dihydroarteannuin ameliorates* lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation[J].International Immunopharmacology,2006,6(8):1243–1250.

[18] 齐晓龙.共轭亚油酸对产蛋鸡抗氧化机能的影响[D].博士学位论文.北京:中国农业科学院,2013.

[19] 张继.沙蒿多糖结构及降血糖作用研究[D].博士学位论文.兰州:西北师范大学,2005.

[20] 黄玉龙.沙蒿多糖的降血糖作用研究[D].硕士学位论文.兰州:西北师范大学,2006.

[21] 邢晓晖.沙蒿胶功能特性及其缓解 II 型糖尿病的作用[D].硕士学位论文.杨凌:西北农林科技大学,2008.

[22] 李昊阳,钟荣珍,房义,等.动物氧化应激与免疫的研究进展[J].动物营养学报,2014,26(11):3217–3221.

[23] OGANDO D G,PAZ D,CELIA M,et al.The fundamental role of increased production of nitric oxide in lipopolysaccharide—induced embryonic resorption in mice[J].Reproduction,2003,125(1):95–110.

[24] REIMUND J M,HIRTH C,KOEHL C,et al.Antioxidant and immune status in active Crohn's disease:a possible relationship[J].Clinical Nutrition,2000,19(1):43–48.

[25] KIM K C,KANG K A,RUI Z,et al.Up-regulation of Nrf2-mediated heme oxygenase-1 expression by eckol,a phlorotannin compound,through activation of Erk and PI3K/Akt[J].International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2010,42(2):297–305.

[26] SIES H,BERNDT C,JONES D P.Oxidative stress[J].Annual Review of Biochemistry,2017,86(1):715–748.

[27] RAMOUS-GOMEZ M,KWAK M K,DOLAN P M,et al.Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in *Nrf2* transcription factor-deficient mice[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2001,98(6):3410–3415.

[28] AHMED S M U,LUO L,NAMANI A,et al.Nrf2 signaling pathway:pivotal roles in inflammation[J].Biochimica et Biophysica Acta:Molecular Basis of Disease,2017,1863(2):585–597.

Artemisia ordosica Affect Immune and Antioxidative Function of Animals and Its Mechanism

XING Yuanyuan SHI Binlin* JIN Xiao YAN Sumei

（*College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot* 010018, *China*）

Abstract: The main active components in *Artemisia ordosica* are polysaccharide, organic acid, glycoside and flavonoid, which play an important role in immune regulation, antioxidation and growth promotion. In recent years, there are increasing numbers of reports about applying *Artemisia ordosica*, especially *Artemisia ordosica* extract as a feed additive to promote health and growth performance of animals. This review summarized the regulatory functions of *Artemisia ordosica* on immune and antioxidative function of animals and the underlying mechanism, providing references about further study the mechanism of *Artemisia ordosica* on immune and antioxidative function of animals.

Key words: immunity; antioxidation; *Artemisia ordosica*; *Artemisia ordosica* extract

*Corresponding author, professor, E-mail: shibinlin@yeah.net (责任编辑　田艳明)